



Anton Iftimovici^{1,2}, Édouard Duchesnay¹, Oussama Kebir^{2,3}, Marie-Odile Krebs^{2,3}, Boris Chaumette^{2,3}

¹ NeuroSpin, CEA Paris-Saclay, Gif-sur-Yvette, France

² Inserm U1266, Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris, Paris, France

³ GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences, F-75014 Paris, France

Correspondance: anton.iftimovici@inserm.fr



Introduction

La schizophrénie est épidémiologiquement associée à des affections liées à l'âge, des dysfonctionnements métaboliques, ou des maladies cardiovasculaires, qui contribuent à une diminution de 20 % de l'espérance de vie par rapport à la population générale (1). Si les traitements neuroleptiques, le stress chronique, ou le risque élevé de suicide expliquent en partie cette diminution, de nombreux arguments suggèrent également un vieillissement accéléré intrinsèque à la maladie. La schizophrénie et les pathologies liées à l'âge, comme le diabète, partagent les mêmes risques précoces: un âge paternel avancé, un faible poids de naissance, ou une exposition prénatale à la famine. Les anomalies métaboliques ou cardiovasculaires sont plus fréquentes dès le premier épisode psychotique, en l'absence de traitement. Enfin, des mécanismes tels que l'inflammation ou le stress oxydatif, associés au vieillissement, sont également impliqués dans la schizophrénie. Pour tester l'hypothèse d'un vieillissement accéléré dès l'émergence de la maladie (2), nous avons prédit, par des stratégies d'apprentissage machine ("machine-learning") l'âge biologique, cérébral et méthylomique (3), dans une cohorte de sujets à ultra-haut-risque de psychose, suivis longitudinalement. D'une part, nous avons calculé l'écart d'âge cérébral comme la différence transversale entre l'âge réel et l'âge prédit, et d'autre part, l'accélération longitudinale de l'âge méthylomique comme la dérivée de l'âge prédit par rapport au temps. En comparant les sujets qui transitent dans la psychose à ceux qui ne transitent pas, nous émettons l'hypothèse que la transition psychotique serait associée à la fois à une augmentation de l'âge cérébral avant l'apparition de la maladie et à une accélération de l'âge méthylomique pendant l'apparition des symptômes.

Méthode

Participants:

- 82 sujets à ultra-haut-risque (cohorte ICAAR du GHU Psychiatrie & Neurosciences) définis d'après les critères CAARMS de psychose atténuée (stades Ia et Ib), dont 27 transiteurs et 55 non-transiteurs
- 386 sujets sains de 15 sites différents (pour la construction du prédicteur de l'âge cérébral)

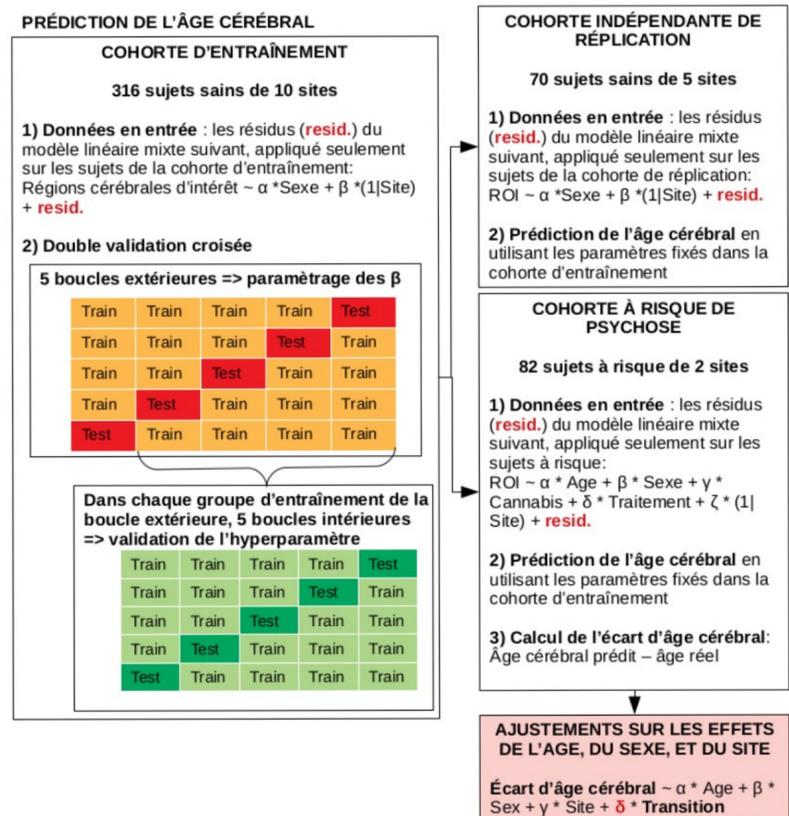
Données disponibles:

- éléments démographiques (âge, sexe)
- échelles cliniques (PANSS, SOFAS, MADRS) et statut de transition
- traitements antipsychotiques (en équivalent chlorpromazine)
- consommation de tabac, cannabis, alcool
- séquences IRM T1 à l'inclusion pour 82 sujets
- mesures de la méthylation, dans le sang périphérique, à l'inclusion et après un an de suivi, pour 38 autres sujets (différents des 82 avec imagerie): utilisation de la Illumina Infinium HumanMethylation450 BeadChip (Illumina, San Diego, CA, USA)

Analyses statistiques:

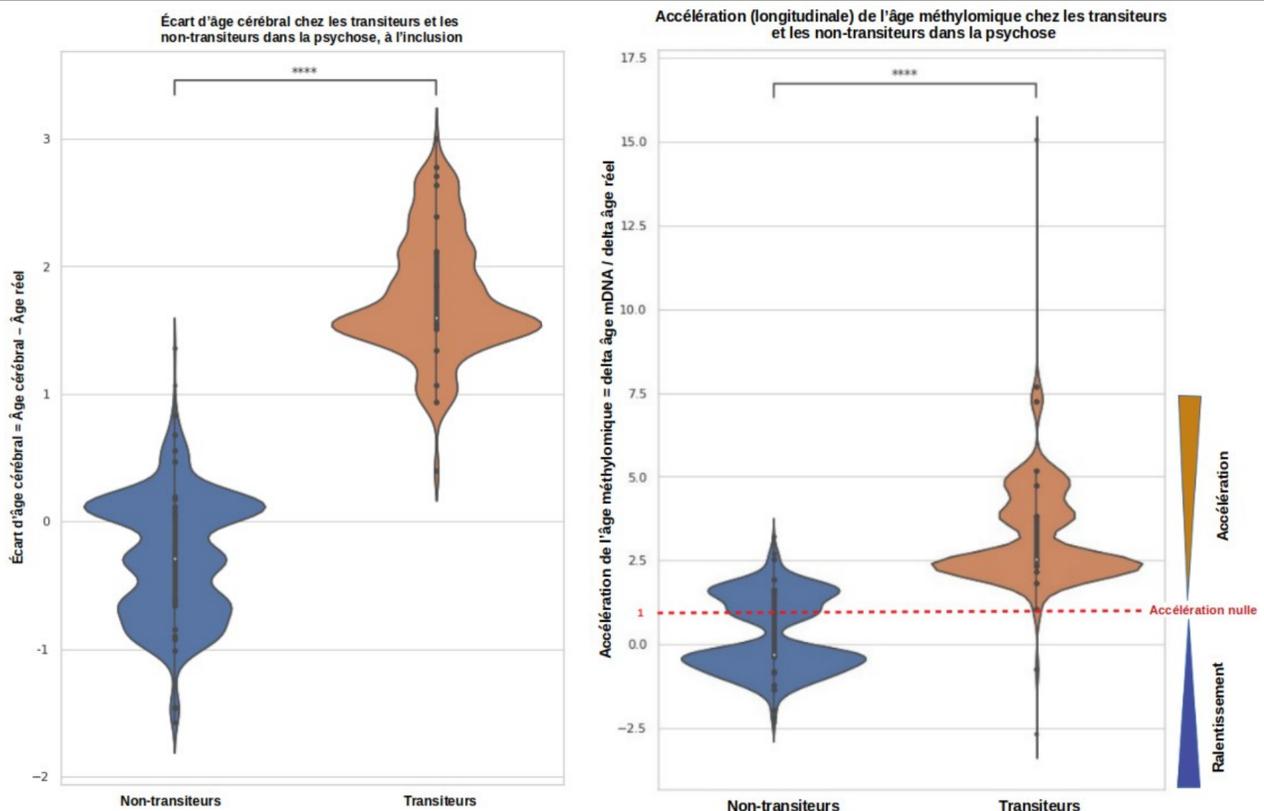
- analyse univariée des données démographiques et cliniques réalisée avec un test du Chi² pour les variables catégorielles, et des tests de Mann-Whitney-Wilcoxon pour les variables quantitatives
- significativité des modèles uni- et multivariés calculée de manière non-paramétrique par permutations multiples (10 000)
- intervalles de confiance à 95 % calculés de manière non-paramétrique par bootstrapping

Design:



Résultats

Écart d'âge cérébral et accélération méthylomique (modèles univariés, avant ajustement pour âge / sexe / site)



Écart d'âge cérébral et accélération méthylomique (modèles multivariés, après ajustement pour âge / sexe / site)

	Coefficient	Erreur standard	Statistique T	P > T	Intervalle de confiance à 95 %	
Age à l'inclusion	-0.04	0.02	-1.56	0.99	-0.08	0.01
Sexe (femme)	-0.83	0.60	-1.46	0.91	-2.02	0.14
Transition	2.12	0.60	3.52	4e-04	0.98	3.09
Site	0.70	0.59	1.15	0.12	-0.46	1.79

Modèle: Écart d'âge cérébral ~ Transition + Âge à l'inclusion + Sexe + Site

En moyenne un an avant la transition, les futurs transiteurs ont un cerveau de 2.12 ans plus âgé que les futurs non-transiteurs (95 % IC = [0.98-3.09], p=0.0004)

	Coefficient	Erreur standard	Statistique T	P > T	Intervalle de confiance à 95 %	
Age à l'inclusion	0.12	0.15	0.81	0.99	-0.03	0.27
Sexe (femme)	-4.23	4.25	-0.99	0.54	-9.783	0.17
Transition	6.83	4.05	1.69	0.05	0.299	18.39

Modèle: Accélération méthylomique ~ Transition + Âge à l'inclusion + Sexe

La transition psychotique est associée avec une accélération de vieillissement méthylomique de 6.83 années/an (95 % IC = [0.30-18.39], p=0.05)

Conclusion

L'émergence de la psychose survient chez des patients à risque qui ont déjà un cerveau plus âgé, et semble s'associer longitudinalement à une accélération du vieillissement épigénétique. Ce vieillissement accéléré pourrait être le reflet de processus de dysmaturation ou d'insultes environnementales. Que l'accélération de l'âge soit un mécanisme physiopathologique au cœur de la transition psychotique, ou bien qu'il traduise des phénomènes adaptatifs face au stress environnemental, l'âge biologique apparaît comme un marqueur essentiel de l'entrée dans la maladie.

Notre présentons ici la première étude longitudinale d'une accélération de l'âge méthylomique. Elle demande à être répliquée. Notre étude transversale de l'âge cérébral étend aux jeunes adultes des résultats observés chez les jeunes adolescents (4).

RÉFÉRENCES:

- 1 Plana-Ripoll, *Lancet*, 2019 3 Horvath, *Genom. Biol.*, 2013
2 Kirkpatrick, *Schiz Bull*, 2008 4 Chung, *JAMA Psychiatry*, 2018

Interprétation proposée

